



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cardiologia

Prevenção da morte súbita cardíaca na miocardiopatia não-isquémica

Andrei Galafton

ABRIL'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cardiologia

Prevenção da morte súbita cardíaca na miocardiopatia não-isquémica

Andrei Galafton

Orientado por:

Dr. João de Sousa

ABRIL'2017

RESUMO

A morte súbita cardíaca (MSC) é uma importante causa de mortalidade a nível mundial. A arritmia ventricular tem sido considerada desde há décadas como um sinal premonitório e marcador de risco da MSC. Apesar de a MSC estar mais frequentemente associada a doença coronária, o risco de MSC em doentes com doença cardíaca não-isquémica está bem estabelecido. A miocardiopatia não-isquémica (MCNI) constitui um grupo de doenças largamente prevalente com uma variedade de causas, tanto hereditárias como adquiridas. Apesar da grande gama de potenciais etiologias, todas culminam numa lesão miocárdica que leva a disfunção ventricular e consequente clínica de insuficiência cardíaca (IC). A MCNI é a segunda causa mais frequente de disfunção ventricular sistólica esquerda e apresenta uma taxa de mortalidade de 12-20% aos 3 anos. Estima-se que a MCNI seja responsável por cerca de 10.000 mortes anuais nos EUA e Europa, sendo que até metade destas mortes são devidas a MSC. O tratamento das arritmias ventriculares envolve a prevenção da sua ocorrência com recurso a terapia farmacológica e intervencional. Este trabalho analisa a atual evidência científica relativamente às medidas preventivas da MSC que podem ser instituídas nos doentes com MCNI.

ABSTRACT

Sudden cardiac death (SCD) is an important cause of mortality worldwide. Ventricular arrhythmia has been considered for decades the premonitory sign and risk factor for SCD. Although SCD is most often associated with coronary heart disease, the risk of SCD in patients with non-ischemic heart disease is well-established. Non-ischemic cardiomyopathy (NICM) constitutes a largely prevalent group of diseases with a variety of causes, hereditary or acquired. Despite the large range of potential etiologies, all of them culminate in myocardial lesion which originates ventricular dysfunction and consequent clinical manifestations of heart failure (HF). NICM is the second most frequent cause of left ventricular systolic dysfunction and has a mortality rate of 12-20% at 3 years. It is estimated that NICM is responsible for about 10.000 deaths per year in the US and Europe, half of them occurring suddenly. The treatment of ventricular arrhythmias involves the prevention of its occurrence with medical and device therapy. This article analyzes the current scientific evidence concerning the preventive measures of SCD that could be implemented in patients with NICM.

Palavras-chave: Morte Súbita Cardíaca, Miocardiopatia Não-Isquémica, Prevenção.

Key-words: Sudden Cardiac Death, Non-ischemic Cardiomyopathy, Prevention.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ÍNDICE

	Pág.
Abreviaturas	4
1. Introdução	5
2. Materiais e métodos	6
3. Estratificação do risco	7
4. Terapia intervencional	
5.1 Cardioversor desfibrilhador implantável	8
5.2 Terapêutica de ressincronização cardíaca	10
5.3 <i>Wearable cardioverter defibrillator</i>	12
5.4 Ablação por catéter	13
5. Terapia farmacológica	
6.1 Antiarrítmicos – amiodarona	14
6.2 Beta-bloqueantes – carvedilol, nebivolol	15
6.3 Terapia farmacológica padrão da Insuficiência Cardíaca	17
6. Alteração do estilo de vida	18
7. Conclusão	19
Agradecimentos	22
Bibliografia	22

ABREVIATURAS

MSC	Morte Súbita Cardíaca
MCNI	Miocardiopatia Não-Isquémica
IC	Insuficiência Cardíaca
TV	Taquicárdia Ventricular
FV	Fibrilhação Ventricular
CDI	Cardioversor Desfibrilhador Implantável
TRC	Terapia de Ressincronização Cardíaca
WCD	<i>Wearable Cardioverter Defibrillator</i>
FEVE	Fração de Ejeção Ventricular Esquerda
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
TVNS	Taquicárdia Ventricular Não-Sustentada
BRE	Bloqueio de Ramo Esquerdo
IECA	Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina
ARA-II	Antagonista do Receptor da Angiotensina-II
ACC	Antagonista dos Canais de Cálcio

1. INTRODUÇÃO

A morte súbita cardíaca (MSC) é definida como morte inesperada, não traumática, que ocorre até uma hora após o início de novos ou agravantes sintomas – paragem cardíaca testemunhada – ou, na ausência de testemunhas, dentro de 24 horas após o doente ter sido avistado vivo pela última vez.¹ Na maioria dos casos, o sinal premonitório e marcador de risco da MSC é a arritmia ventricular – fibrilhação ventricular (FV) ou taquicárdia ventricular (TV) – sendo responsável por até metade das mortes derivadas da insuficiência cardíaca (IC).²

As miocardiopatias não-isquémicas (MCNI) constituem um diverso grupo de patologias cardíacas que representam tanto doenças hereditárias como adquiridas. Por definição, a função sistólica ventricular esquerda não é resultante de doença coronária, valvular ou hipertensiva. Aproximadamente 35% dos doentes têm doença hereditária, entre as quais se destacam a miocardiopatia hipertrófica e a displasia arritmogénica ventricular direita.³ A miocardiopatia hipertrófica é geneticamente determinada por uma anomalia miocárdica, mais frequentemente associada com mutações dos sarcómeros, sendo que a MSC ocorre em até 5% dos doentes por ela afectados.³ A displasia arritmogénica ventricular direita é caracterizada histologicamente por substituição dos miócitos por tecido fibroso e adiposo, afetando maioritariamente o ventrículo direito, sendo que também se podem verificar afeções do ventrículo esquerdo.³ A displasia arritmogénica ventricular direita constitui ainda uma importante causa de MSC em jovens adultos, representando cerca de 11% dos casos de MSC.³ As formas adquiridas comuns constituem a miocardiopatia alcoólica, a miocardiopatia induzida por taquicárdia em doentes com fibrilhação/flutter auricular, a miocardiopatia de Takotsubo, as miocardiopatias virais e as miocardiopatias derivadas de fármacos citotóxicos utilizados no tratamento do cancro ou da intoxicação por metais pesados.⁴ Apesar de as causas da MCNI serem muitas e variadas, geralmente culminam numa lesão miocárdica que leva a disfunção ventricular e consequente clínica de IC. Entre 30-40% dos doentes, a IC e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) reduzida têm como etiologia da disfunção ventricular uma causa não-isquémica.⁵ A MCNI é a segunda causa mais frequente de disfunção ventricular sistólica esquerda e apresenta uma taxa de mortalidade de 12-20% aos 3 anos.⁶ Estima-se que a MCNI seja responsável por cerca de 10.000 mortes anuais nos EUA e Europa, sendo que até metade destas mortes ocorrem subitamente.⁷

As manifestações clínicas da IC subjacente nestes doentes incluem uma grande incidência de arritmias ventriculares complexas. Sístoles ventriculares prematuras frequentes estão presentes em 80% destes doentes e a incidência de taquicárdias ventriculares não-sustentadas (TVNS) é superior a 40%.⁸ A presença de arritmias ventriculares complexas e, em

particular, de TVNS, está associada com o nível de disfunção ventricular esquerda, apresentando os doentes com menor fração de ejeção uma incidência superior de TV.⁸ Adicionalmente, nestes doentes tem sido reportada uma correlação significativa entre a presença de arritmias ventriculares complexas e o risco de MSC.⁸

Um passo primordial na abordagem dos doentes com MCNI passa pela estratificação do risco. A terapia com recurso a um cardioversor desfibrilhador implantável (CDI) tem um papel muito importante na prevenção da MSC, sobretudo em doentes de alto risco, como p.e. em doentes com MCNI e com FEVE <35%.⁹ A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) com a implantação de um pacemaker biventricular, promovendo uma melhor e mais síncrona contração cardíaca, reduz a mortalidade e a MSC em doentes com IC, apresentando-se benéfica em doentes com MCNI.¹⁰ O recurso a fármacos antiarrítmicos, exceptuando a amiodarona, de forma geral aumentam o risco de MSC e a mortalidade geral.¹¹

Em muitos casos de MCNI, nunca é identificada uma etiologia específica e, quando é, geralmente não existe um tratamento disponível dirigido a essa etiologia; assim, o tratamento da MCNI inclui a terapia padrão da IC sistólica,¹² que contribui para uma redução da mortalidade total. Porém, o foco deste artigo incide na terapia dirigida à prevenção da ocorrência directa de MSC neste grupo de doentes, abordando apenas brevemente a terapia padrão da IC.

Nos últimos anos tem-se assistido a um considerável progresso na abordagem desta temática, prevalecendo contudo ainda importantes lapsos na literatura. O presente artigo de revisão bibliográfica pretende assim responder à questão: O que dita a evidência científica actualmente existente sobre as medidas preventivas (intervencionais e farmacológicas) da morte súbita cardíaca em adultos com miocardiopatia não-isquémica?

2. MATERIAIS e MÉTODOS

A presente revisão foi realizada com base numa pesquisa bibliográfica utilizando as bases de dados *PubMed* e *Cochrane*. A pesquisa foi realizada recorrendo à procura de termos *MeSH* (*sudden cardiac death, non-ischemic cardiomyopathy, prevention, heart failure, ICD, CRT, amiodarone*), com procura por nomes de autores e artigos, sem restrição por tipo de artigo ou ano de publicação. Adicionalmente, foram consultadas as referências dos artigos encontrados de forma a identificar alguns estudos que não tivessem sido detetados previamente.

3. ESTRATIFICAÇÃO do RISCO

A implantação de um CDI constitui o pilar da prevenção da ocorrência da MSC nos doentes com MCNI, devido à sua comprovada eficácia em terminar arritmias potencialmente letais.³ Contudo, os seus elevados custos e potenciais complicações requerem uma melhor seleção dos doentes com MCNI, identificando os que apresentam um maior risco de MSC e que virão a beneficiar mais da implantação de um CDI.

Pimentel et al. (2016) conclui que métodos simples, como um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações, fornecem informação útil para a estratificação do risco e que para tomar uma decisão quanto à implantação de um CDI, os fatores mais importantes a considerar devem ser a FEVE, classe funcional da NYHA e a presença de síncope.⁵ Segundo os autores, vários testes não invasivos e estudos eletrofisiológicos invasivos têm originado resultados controversos. A ressonância magnética (RM) cardíaca tem demonstrado resultados promissores e deveria ser considerada na estratificação do risco em doentes com MCNI, nomeadamente pela deteção de realce tardio que assinala zonas de fibrose miocárdica.⁵ Os autores sugerem ainda que a realização de estudos prospetivos que avaliem a associação entre diferentes métodos invasivos e não invasivos poderiam originar *Risk Scores* passíveis de identificar doentes com alto-risco de ocorrência de MSC e aqueles que irão beneficiar mais da implantação de um CDI.⁵ Até à data, não há informação disponível quanto à relação entre a utilização de estratégias de estratificação do risco e o subsequente número de implantações de CDI.¹³

Têm sido estudados diversos

Método	Risco
Avaliação clínica classe funcional NYHA	Classe II: 64% de mortes por MSC Classe III: 59% de mortes por MSC
Síncope	Com síncope: 45% MSC em 1 ano Sem síncope: 12% MSC em 1 ano
Testes laboratoriais	BNP, ácido úrico e hemoglobina incluídos nos <i>scores</i> de predição do risco
FEVE	RR para arritmias maior: 2.28 por cada diminuição de 10% na FE
ECG	Duração do complexo QRS e potenciais tardios podem aumentar o risco
Monitorização Holter (TVNS)	TVNS: RR de 3.2 para MSC TVNS + FEVE <30%: RR de 8.2 para eventos
Variabilidade da frequência cardíaca	Resultados controversos
Turbulência da frequência cardíaca	Resultados controversos
Alternância onda-T	Resultados controversos
Testes de exercícios cardiopulmonares	Respiração periódica: HR de 8.4 para eventos arritmicos maior
¹²³ I-MIBG	Resultados alterados: HR de 4.79 para MSC
Estudos eletrofisiológicos	Positivos: HR de 4.19 para terapia com CDI
Testes genéticos	Mutações e polimorfismos associados com aumento do risco
RM cardíaca	Fibrose: HR de 3.2 – 5.4 para eventos arritmicos
Legenda: BNP – brain natriuretic peptide; ¹²³ I-MIBG – metaiodobenzilguanidina; RR – relative risk; HR – hazard ratio.	
Tabela 1 – Diferentes métodos de estratificação do risco de MSC em doentes com MCNI. ⁵	

métodos de diagnóstico destinados a estratificar doentes com miocardiopatia para um elevado risco de MSC, contando-se entre eles: avaliação clínica e laboratorial, FEVE, ECG, Holter, onda-T alternante, cintigrafia do miocárdio, estudos eletrofisiológicos, marcadores genéticos e RM cardíaca.⁵ (Tabela 1) Doentes com MCNI portadores de mutações no gene da laminina A/C (LMNA) apresentam uma maior incidência de eventos arritmicos maior (40-67%).⁵ Considerando a sua prevalência e as importantes implicações prognósticas, a investigação das mutações no gene LMNA pode ser considerada em todos os doentes com MCNI idiopática,

particularmente quando se verifica um importante envolvimento na função do sistema de condução. Ademais, as análises de polimorfismo genético também têm sido estudadas como ferramentas na estratificação do risco em doentes com MCNI.⁵ A análise de polimorfismos genéticos é particularmente promissora e, ainda que a sua utilização em larga escala ainda não seja recomendada, estudos futuros podem conduzir à identificação de doentes com padrões genéticos associados a um maior risco de MSC.⁵

Considerando que nenhum método usado individualmente apresenta um valor preditivo positivo ou negativo adequado para a estratificação do risco, tem sido estudada a combinação de diferentes testes. Contudo, não existem dados específicos relativos à população de doentes com MCNI, aparentando apesar disso a combinação de fatores de risco ter capacidade de alcançar uma estratificação do risco mais adequada.

4. TERAPIA INTERVENCIONAL

5.1 Cardioversor Desfibrilhador Implantável – CDI

Aproximadamente dois terços dos eventos cardiovasculares fatais em doentes com FEVE $\leq 35\%$ são causados por MSC,¹⁴ sendo vários os estudos que demonstram uma redução significativa destes eventos em doentes com miocardiopatia, isquémica e não-isquémica, com a implantação de um CDI.^{15,16,17} O CDI termina eficazmente as arritmias ventriculares assim que estas ocorrem, não prevenindo contudo a sua recorrência.

O estudo DEFINITE (Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation) avaliou a utilidade da terapia com CDI na prevenção da MSC em 458 doentes com MCNI e uma FEVE $< 35\%$.¹⁵ Tal como em estudos prévios, a maioria dos doentes enquadravam-se na classe II/III de IC da NYHA. A redução relatada na mortalidade por todas as causas de 35% não atingiu significância estatística a aproximadamente 29 meses de *follow-up* ($p=0.08$), verificando-se, no entanto, uma diminuição significativa do risco de MSC de 80%.¹⁵ Os autores concluíram que a terapia com CDI também pode prevenir a MSC por arritmia nesta população de doentes, expandindo assim o perfil clínico de utilização do CDI para as MCNI. Os doentes do sexo masculino e os doentes com FEVE entre 20 e 35% apresentaram a melhor resposta a terapia com CDI.^{15,18}

O estudo COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure) randomizou 1.520 doentes com IC de classe III/IV da NYHA a receber terapia farmacológica, TRC-*pacemaker*, ou associação TRC-desfibrilhador, e demonstrou uma redução da mortalidade por todas as causas ou hospitalização por todas as causas de

aproximadamente 20% em ambos os grupos que receberam TRC em associação com terapia farmacológica otimizada, quando comparados com o grupo que recebeu terapia farmacológica otimizada isolada.¹⁶ Por outro lado, a adição de um desfibrilhador à TRC não demonstrou ser superior a TRC isolada.¹⁶ Quando os doentes foram estratificados de acordo com a etiologia da IC, no subgrupo de doentes com MCNI tratados com TRC-desfibrilhador verificou-se uma redução de 50% no risco de morte por todas as causas, quando comparados com os doentes que apenas receberam terapia farmacológica.¹⁶ Os autores referem que esta redução de 50% fornece evidência da eficácia da terapia adjuvante com TRC-desfibrilhador em doentes com MCNI.¹⁶

O único estudo randomizado envolvendo doentes com IC sistólica não-isquémica, no qual foi demonstrado um benefício significativo no que concerne a mortalidade por todas as causas, foi descrito em associação com a implantação de um CDI no SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial), que incluiu 2.521 doentes, metade dos quais tinham IC sistólica não-isquémica.¹⁷ Contudo, o efeito positivo do tratamento com CDI ficou confinado a doentes com classe II da NYHA, verificando-se neste subgrupo de doentes uma redução do risco relativo de morte de 46%, sendo que a redução do risco absoluto de morte aos 5 anos foi de 11.9%.¹⁷ Os doentes com classe III da NYHA não registaram uma redução aparente no risco de morte com terapia CDI, quando comparado com placebo.¹⁷

Em 2004, foi realizada uma meta-análise de estudos com a utilização de CDI para prevenção primária e secundária da MSC que englobou 8 estudos: 5 referentes a prevenção primária e 3 referentes a prevenção secundária.¹⁹ Uma análise dos 8 estudos de prevenção primária e secundária em combinação demonstrou um benefício de sobrevivência estatisticamente significativo de 31% ($p=0.002$) a favor da terapia com CDI, quando comparado com terapia farmacológica.¹⁹ Assumindo uma mortalidade de aproximadamente 7% por ano (correspondendo à mortalidade média nos grupos controlo dos estudos CAT, AMIOVIRT, DEFINITE e SCD-HeFT, relatados no estudo Marburg Cardiomyopathy Study²⁰) e uma redução relativa do risco de 31%, a terapia com CDI poderia resultar numa redução absoluta de aproximadamente 2% por ano da mortalidade por todas as causas.¹⁹ A este ritmo, 25 doentes com MCNI precisariam de ser tratados para prevenir uma morte a 2 anos. Em comparação, em doentes com miocardiopatia isquémica, o número necessário para tratar (NNT) para alcançar o mesmo benefício de prevenção primária é de aproximadamente 18.^{19,21}

Os resultados anteriormente discutidos promoveram a recomendação da implantação de CDI como medida de prevenção primária da MSC em doentes com FEVE $\leq 35\%$.⁹ Os doentes participantes destes estudos foram recrutados entre 1997 e 2004, verificando-se de

momento uma necessidade de reconsideração do tratamento profilático com CDI, principalmente devido ao advento de novas e melhoradas terapias farmacológicas para a IC e devido ao método simplificado de estratificação dos doentes em risco.

DANISH, o estudo randomizado mais recente à data deste trabalho, foi realizado em doentes estáveis com IC crónica e sintomática, com uma reduzida FE e elevados níveis de NT-proBNP, com ou sem necessidade de TRC (TRC foi utilizada em 58% de ambos os grupos), tendo sido randomizados para receberem, ou não, terapia com CDI.²² O *outcome* primário, morte por todas as causas, foi de 21,6% no grupo CDI e 23,4% no grupo controlo ($p=0.28$); a morte de causa cardiovascular ocorreu em 13,8% dos doentes no grupo CDI e em 17% no grupo controlo ($p=0.10$); não atingindo significância estatística.²² MSC ocorreu em 4,3% dos doentes no grupo CDI e em 8,2% no grupo controlo ($p=0.005$), sendo este o único *outcome* que atingiu significância estatística.²² Este estudo demonstrou assim uma associação entre a implantação de um CDI e a redução da taxa de mortalidade atribuída a MSC, mas falhou em demonstrar uma melhoria na mortalidade total.

De acordo com as *guidelines* atuais, a implantação de um CDI é recomendada como prevenção primária da MSC em doentes com IC sintomática (classe II/III da NYHA) e FEVE $\leq 35\%$ após, pelo menos, 3 meses de terapia farmacológica otimizada e que tenham uma expectativa de sobrevivência de pelo menos um ano em bom estado funcional.⁹ O período de espera (dependente da causa da disfunção ventricular esquerda) sob terapia farmacológica de pelo menos 3 meses, na MCNI, tem o propósito de assegurar que a disfunção ventricular esquerda é irreversível e o risco de MSC é permanente, de forma a permitir a potencial melhoria da função ventricular esquerda com terapia farmacológica. Vários estudos demonstraram que aproximadamente 50% dos doentes com MCNI recentemente diagnosticada iriam demonstrar uma melhoria de 10% na FEVE com a iniciação da terapia farmacológica.²³ Aos doentes que se encontram neste período de espera, não sendo ainda candidatos à implantação de CDI, poder-se-á considerar uma terapia com WCD (*wearable cardioverter defibrillator*).

5.2 Terapia de Ressincronização Cardíaca – TRC

O fenómeno de *remodelling* ventricular reverso é um importante indicador prognóstico na prevenção de episódios futuros de TV.¹⁸ A TRC induz, de forma aguda, sincronia durante uma contração ventricular, originando um benefício clínico a longo-prazo, principalmente através de dois mecanismos: melhoria hemodinâmica e *remodelling* ventricular.¹⁸ Os atrasos na condução interventricular estão associados a uma contração ventricular esquerda assíncrona

por atrasos regionais na ativação elétrica do ventrículo.¹⁸ Este fenómeno, que ocorre em 15-30% dos doentes com IC devida a miocardiopatia dilatada, reduz a função sistólica e aumenta o volume sistólico.²⁴ Em doentes com miocardiopatias dilatadas primárias ou secundárias, caracterizadas por atrasos da condução interventricular, a estimulação biventricular sincroniza a ativação do septo interventricular e da parede ventricular esquerda livre, melhorando assim a função sistólica ventricular esquerda.²⁵ A presença de um prolongamento do QRS (>150ms) e a presença de bloqueio do ramo esquerdo (BRE) são dois fatores preditores de uma resposta favorável da TRC. Biton et al. (2015) identificou o BRE como um fator preditor, independentemente da duração QRS, da melhoria da resposta clínica após TRC.²⁶

O estudo COMPANION demonstrou que a adição de um desfibrilhador à TRC não afetou de forma apreciável os *outcomes* combinados de morte ou hospitalização por todas as causas, incrementando porém o benefício de sobrevivência, resultando numa redução significativa de 36% no risco de morte ($p=0.003$), quando comparado com terapia farmacológica otimizada.¹⁶

O estudo CARE-HF (Cardiac Resynchronization – Heart Failure), conduzido em 813 doentes com classe III/IV de IC da NYHA devida a disfunção sistólica ventricular esquerda e assincronia cardíaca, que foram seguidos durante 29,4 meses, demonstrou que a TRC diminuiu substancialmente o risco de complicações e morte ($p < 0.001$).²⁷ A melhoria da função ventricular esquerda com TRC foi consideravelmente maior nos doentes com miocardiopatia dilatada do que nos doentes com miocardiopatia isquémica, verificando-se contudo um impacto relativo e absoluto na mortalidade similar entre as duas entidades.²⁷ Os efeitos da TRC na mortalidade observados na fase de randomização do CARE-HF persistiram num prolongamento do mesmo estudo, durante um *follow-up* de 9 anos.²⁷

Os resultados combinados do CARE-HF e COMPANION confirmam a importância da terapia conjunta com desfibriladores e TRC a fim de reduzir ainda mais a incidência de MSC. No estudo CARE-HF²⁷, 32-35% das mortes foram devidas a MSC e no COMPANION¹⁶, a MSC foi a causa de morte em cerca de 36% dos doentes sob terapia farmacológica e em cerca de 23% dos doentes no grupo de TRC. Contudo, ainda no COMPANION, a taxa de MSC nos doentes com a associação TRC-desfibrilhador foi de apenas 2,9%.¹⁶

A resposta à TRC prevê um menor risco de mortalidade por todas as causas, arritmias ventriculares e, por inferência, um menor risco de MSC.¹⁰ Barra et al. (2015) realizou uma meta-análise com o intuito de verificar a aplicabilidade e efetividade de CDIs em doentes com TRC, avaliando estudos que incluíram doentes com miocardiopatia isquémica e não-isquémica.¹⁰ Os autores verificaram que os doentes com MCNI sob terapia com TRC-

desfibrilhador apresentaram uma redução da taxa de mortalidade de menor magnitude, quando comparados com a população de doentes com miocardiopatia isquémica, observando-se um benefício menos claro da associação TRC-desfibrilhador nos doentes com MCNI.¹⁰

Por outro lado, o estudo MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) demonstrou que em doentes com classe I/II de IC da NYHA com BRE, FEVE <30%, e uma duração QRS >130ms, a associação TRC-desfibrilhador originou uma redução substancial de eventos de IC quando comparada com terapia isolada com CDI após um período médio de *follow-up* de 2,4 anos.¹⁸ Estes dados também indicam que os doentes com classe I/II de IC da NYHA submetidos a TRC apresentam um aumento da FEVE e uma redução de volume ventricular esquerdo.²⁸ Este efeito favorável observado foi similar tanto em doentes com miocardiopatia de causa isquémica como não-isquémica.^{28,29} No relatório inicial de MADIT-CRT não se observou um benefício na sobrevivência pela adição de TRC à intervenção de base com CDI. Contudo, observações subsequentes revelaram que aos 7 anos de prolongamento do MADIT-CRT, os doentes com BRE tratados com TRC-desfibrilhador apresentaram maiores taxas de sobrevivência, quando comparados com os doentes sob terapia isolada com CDI.¹⁸

Vários estudos identificaram a MCNI como apresentando uma resposta de remodelação reversa mais robusta e um maior benefício na mortalidade com TRC do que em doentes com miocardiopatia de causa isquémica.¹⁸ O tratamento com TRC foi demonstrado promover a remodelação ventricular esquerda e a melhoria dos *outcomes* clínicos em doentes com MCNI na presença de fibrose interventricular.^{18,30} Contudo, um estudo realizado por Perrot et al. (2008), com o propósito de identificar a influência dos bloqueios de ramo no prognóstico de doentes com MCNI e com classe I/II da NYHA, verificou que os BRE estavam presentes em 25% da população em estudo e os bloqueios do ramo direito em 7%, sendo que o risco de MSC não aumentou na presença de bloqueios de ramo.³¹ Neste estudo, o risco de MSC foi relacionado com o nível de FEVE e com a presença de TV espontâneas (tendo sido previamente relatados valores semelhantes em outros estudos).³¹

5.3 Wearable Cardioverter Defibrillator – WCD

Os doentes com uma história prévia de TV ou FV (prevenção secundária) e na ausência de uma causa reversível, são geralmente considerados candidatos a implantação de CDI com base nas *guidelines* atuais, desde que apresentem uma expectativa de vida de, pelo menos, um ano com razoável qualidade de vida.²³ Contudo, um certo número de doentes com risco de

MSC encontram-se em espera, enquanto realizam investigações clínicas de causas reversíveis de MSC ou com contraindicações agudas para a implantação de CDI.²³

Segundo as *guidelines* atuais, o WCD pode ser considerado em doentes adultos com reduzida função sistólica ventricular esquerda, que se encontrem em risco de morte súbita arritmica durante um período de tempo limitado, mas que não sejam candidatos imediatos à implantação de um CDI (p.e. em espera para transplante ou implante transvenoso, miocardiopatia peri-parto, miocardite ativa e arritmias na fase inicial pós enfarte agudo do miocárdio).⁹

O estudo WEARIT-II foi realizado com o intuito de estudar a segurança e eficácia do WCD e envolveu 2.000 doentes, 46% dos quais com MCNI, apresentando este subgrupo de doentes uma FE média de 20%.³² A taxa de TV sustentadas aos 3 meses foi de 1% entre os doentes com MCNI ($p=0.02$).³² O estudo WEARIT-II afirmou assim o benefício clínico do WCD e sugere que a necessidade de desfibrilhação com WCD seja um componente na decisão clínica de uma futura implantação de CDI em determinados doentes.

Vários tipos de MCNI, como a miocardiopatia alcoólica, miocardiopatias induzidas por taquicardia ou por stress (miocardiopatia de Takotsubo), são potencialmente reversíveis dentro das primeiras semanas a meses após o diagnóstico inicial com terapia farmacológica otimizada. Salehi et al. (2016) conclui que o WCD trata efetivamente arritmias ventriculares sustentadas e pode ser útil na prevenção da MSC em doentes com MCNI recentemente diagnosticada e potencialmente reversível, durante o período inicial após o diagnóstico.⁴ O WCD deve ser considerado em doentes com MCNI como prevenção da MSC até determinação do risco a longo prazo e até que outras estratégias de proteção possam ser implementadas.⁴

5.4 ABLAÇÃO por CATÉTER

A ablação por catéter apresenta, de momento, um papel importante na redução ou prevenção de episódios recorrentes de TV sustentadas.³³ Não existem contudo estudos randomizados, prospetivos, que avaliem o papel da ablação por catéter em doentes com MCNI, sendo que apenas estudos não-randomizados têm demonstrado a viabilidade da ablação por catéter nesta população heterogénea de doentes.³³

Os doentes com miocardiopatia isquémica (89%) apresentam uma taxa de sucesso imediato da ablação por catéter tendencialmente maior do que os doentes com MCNI (67%), devendo-se este facto provavelmente a substratos miocárdicos claramente definidos na presença de cicatriz pós enfarte agudo do miocárdio.³⁴ Em doentes com MCNI, a aplicação de

técnicas de mapeamento baseadas no substrato que combinem *pacemapping* e ablação de potenciais tardios aparenta ser menos eficaz do que em doentes com miocardiopatia isquémica, relacionando-se este facto provavelmente com a natureza progressiva da MCNI (sendo expectável uma recorrência tardia) e a prevalência dos circuitos de reentrada epicárdicos e intramurais na MCNI.³³

Apesar de os CDIs fornecerem uma reversão efetiva da TV e a prevenção da MSC, os episódios de TV reduzem a qualidade de vida em doentes com CDI. A ocorrência de choques recorrentes é muitas vezes originária de dano psicológico grave e síndrome pós-traumático.³⁴ Adicionalmente, a TV confere um maior risco de MSC e hospitalizações em doentes com CDI.³⁴ De acordo com as *guidelines* internacionais atuais, a ablação por catéter de TV constitui uma terapia adjuvante à terapia antiarrítmica em doentes que apresentem choques apropriados de CDI.³⁵ Assim, um encaminhamento precoce dos doentes para ablação por catéter após uma intervenção com CDI tem o potencial de melhorar a mortalidade dos doentes, assim como a sua qualidade de vida.³⁶

5. TERAPIA FARMACOLÓGICA

6.1 ANTIARRÍTMICOS – Amiodarona

No tratamento da MSC, o uso de terapia antiarrítmica, excetuando a amiodarona, é controverso e não é suportado por estudos de grande escala, que mostram um claro efeito pró-arrítmico dos fármacos antiarrítmicos¹¹ e um efeito hemodinâmico deletério de outros componentes, devido ao seu efeito inotrópico negativo.⁸

O estudo AMIOVIRT (Amiodarone Versus Implantable Defibrillator Randomized Trial) demonstrou que a mortalidade total não foi estatisticamente diferente em doentes com MCNI, FEVE $\leq 35\%$ e TVNS assintomáticas quando submetidos a terapia com amiodarona ou a implantação de um CDI.³⁷ Contudo, verificou-se uma tendência da amiodarona em ser mais eficaz do que o CDI na prevenção de TV sintomática.³⁷ Adicionalmente, a ausência de taxas de sobrevivência estatisticamente diferentes e a tendência para um custo substancialmente inferior no tratamento com amiodarona forneceu um argumento que favorece a amiodarona como terapia inicial para a prevenção da MSC em doentes com MCNI e TVNS.³⁷ Os achados do AMIOVIRT sugerem que o uso profilático de CDI pode não oferecer um benefício de sobrevivência similar em doentes assintomáticos com MCNI.

Por outro lado, o estudo SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) concluiu que em doentes com IC com classe II/III da NYHA e FEVE $\leq 35\%$, a amiodarona não

demonstrou um efeito favorável na sobrevivência, enquanto no grupo com tratamento com CDI se verificou uma melhoria significativa (23%) da mortalidade.¹⁷ Entre os doentes com classe III de IC da NYHA, verificou-se um aumento relativo do risco de morte de 44% nos doentes tratados com amiodarona, quando comparados com o grupo placebo.¹⁷ Entre os doentes com classe II de IC da NYHA, a terapia com amiodarona não apresentou qualquer benefício, quando comparado com placebo.¹⁷

Piccini et al. (2009) realizou uma meta-análise a fim de estudar o papel da amiodarona na prevenção da MSC, envolvendo 8.500 doentes incluídos em estudos randomizados, que relatou uma redução do risco de MSC de 29% e uma redução do risco de morte cardiovascular de 18%, concluindo que a amiodarona é eficaz na prevenção da MSC e da morte cardiovascular.³⁸ No entanto, nos doentes medicados com amiodarona, verificou-se uma redução na taxa de mortalidade por todas as causas de 1,5%, não atingindo significância estatística.³⁸ Os autores salientam ainda que 10% dos doentes tratados com amiodarona descontinuaram o tratamento, devido aos seus efeitos associados a toxicidade de órgãos-alvo, apresentando um aumento de 2 a 5 vezes no risco de toxicidade pulmonar e tiroideia.³⁸ Contudo, considerando o perfil risco/benefício da amiodarona, os autores concluem que esta representa uma alternativa viável em doentes não elegíveis para, ou que não têm acesso a, terapia com CDI para a prevenção da MSC.³⁸

Em relação aos restantes antiarrítmicos, em estudos de prevenção primária, os agentes de classe I (como mexiletina), particularmente os da classe IC, aumentaram a mortalidade e não devem ser utilizados em doentes com doença estrutural cardíaca.³⁹ Entre os agentes da classe III, d,l-sotalol e dofetilide demonstraram um efeito neutro na mortalidade.³⁹ Para além disso, verificou-se uma carência de estudos que incidam especificamente sobre doentes com MCNI.

6.2 BETA-BLOQUEANTES – Carvedilol, Nebivolol

Os efeitos benéficos dos beta-bloqueantes na IC são atribuíveis à reversão das anormalidades de transdução do sinal beta-adrenérgico, assim como ao atraso do processo de remodelação. Ademais, os beta-bloqueantes diminuem a frequência cardíaca, a pressão arterial e a necessidade miocárdica de oxigénio, melhorando ainda a FEVE.⁴⁰

A administração de um beta-bloqueante é largamente consensual na MCNI, não apenas devido à sua comprovada eficácia no tratamento da IC, mas também devido aos seus efeitos antiarrítmicos. Uma meta-análise realizada por Al-Gobari et al. (2013), que incluiu 30 estudos

em doentes com miocardiopatia isquémica e MCNI, concluiu que os beta-bloqueantes reduziram o risco de MSC em 31%, a doença cardiovascular em 29% e a mortalidade por todas as causas em 33%, confirmando os benefícios clínicos já conhecidos destes fármacos.⁴¹

Num outro estudo, conduzido por Fauchier et al. (2007) e no qual 35% da população em estudo tinha MCNI, foram relatados benefícios similares dos efeitos beta-bloqueantes na miocardiopatia de origem isquémica e não-isquémica, salientando que a remodelação ventricular esquerda com beta-bloqueantes constitui um potencial mecanismo benéfico comum a ambas as etiologias de IC.⁴² Sustentando os mesmos resultados, Bonet et al. (2000) não relatou nenhuma diferença na mortalidade entre doentes com miocardiopatia isquémica e não-isquémica e propuseram um maior benefício dos beta-bloqueantes com funções vasodilatadoras, quando comparados com os agentes não-vasodilatadores, especialmente em doentes com MCNI, atribuindo os benefícios observados na mortalidade a uma redução significativa da falência cardíaca e da morte súbita.⁴³

Tanto agentes β 1-seletivos (metoprolol), como antagonistas β 1 e β 2 não-seletivos (carvedilol) têm demonstrado uma redução da mortalidade e morbilidade na IC, sendo que o estudo COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) demonstrou melhor sobrevivência em doentes medicados com carvedilol, quando comparado com metoprolol.⁴⁴

O tratamento a longo prazo com carvedilol, um beta-bloqueante não seletivo e com efeito adicional vasodilatador, tem sido associado a uma redução da dispersão QT, um marcador não invasivo que reflete diferenças regionais na repolarização do miocárdio e fornece informação indireta sobre a arritmogenecidade, sugerindo um efeito favorável do carvedilol na redução da MSC em doentes com IC.⁴⁵ Num estudo randomizado, que analisou 31 doentes com MCNI a receber terapia farmacológica otimizada com IECA, ARA e diuréticos, a associação apropriada de carvedilol em elevada dose oral (50mg/dia) apresentou marcados efeitos eletrofisiológicos, que se concluíram benéficos no tratamento de doentes com IC congestiva e arritmias ventriculares e auriculares.⁴⁶ Estes achados indicaram que, mesmo após um curto período de tratamento e quando comparado com placebo, o carvedilol prolongou significativamente a refractoriedade ventricular.⁴⁶ A propriedade do carvedilol em manter a refractoriedade assemelha-se à do tratamento crónico com amiodarona, que se provou diminuir as atividades pró-arrítmicas.⁴⁶ Resultados de um outro estudo confirmaram os efeitos benéficos do carvedilol, demonstrando uma redução da incidência de episódios arrítmicos, incluindo de TVNS.⁸ Contudo, este estudo demonstrou uma maior eficácia do carvedilol na miocardiopatia

isquémica do que na MCNI, atribuindo os autores este facto às propriedades anti-isquémicas do fármaco.⁸

O nebivolol é um beta-bloqueante β 1-seletivo de terceira geração, com propriedades vasodilatadoras mediadas pela libertação endotelial de óxido nítrico (NO). Patrianakos et al. (2005), estudou o efeito do nebivolol no tratamento de doentes com IC crónica devida a MCNI, com FEVE <45% e classe II/III de IC da NYHA, avaliando os seus efeitos na função ventricular esquerda e na capacidade física.⁴⁷ Os autores observaram uma melhoria significativa na FEVE ($p=0.01$) com uma consequente melhoria da classe funcional NYHA ($p=0.001$) e melhoria da função ventricular esquerda sistólica e diastólica, após 3 meses de tratamento com nebivolol, quando comparado com placebo.⁴⁷ Adicionalmente, concluíram que o nebivolol conduz a uma melhoria na duração máxima de exercício físico após 12 meses, apesar de um decréscimo inicial aos 3 meses, quando comparado com placebo ($p=0.01$).⁴⁷ Comparando nebivolol com carvedilol, o carvedilol exibiu efeitos mais favoráveis na função ventricular esquerda em doentes com MCNI.⁴⁷

6.3 TERAPIA FARMACOLÓGICA PADRÃO da Insuficiência Cardíaca

Um outro aspeto da prevenção da ocorrência de MSC em doentes com MCNI passa por uma abordagem terapêutica de base da IC, com recurso a IECAs, beta-bloqueantes, ARA-II, diuréticos, hidralazina/nitratos, antagonistas da aldosterona, antagonistas dos canais de cálcio (ACC), nesiritide e ivabradina.

Os IECA são os bloqueantes neurohormonais de primeira linha na redução da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA),⁴⁸ sendo indicados a todos os doentes com disfunção sistólica ventricular esquerda, independentemente da presença ou gravidade de sintomas e etiologia da IC.¹² Considerando os benefícios na morbilidade e mortalidade, os ARA-II aparentam ser uma alternativa razoável em doentes intolerantes aos IECA. No estudo CHARM-Added (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity), a adição do ARA-II candesartan à farmacoterapia *standard* para a IC demonstrou uma redução do risco de morte cardiovascular e hospitalização por IC ($p=0.011$), quando comparado com placebo.⁴⁹

Valsartan-sacubitril (LCZ696) é um inibidor duplo do recetor da neprilisina. Os inibidores da neprilisina diminuem a degradação de vários péptidos vasoativos, incluindo os possivelmente cardioprotectores péptidos natriuréticos.⁵⁰ O estudo PARADIGM-HF randomizou doentes com classe II-IV de IC da NYHA, previamente tratados com IECA e

ARA-II, com uma FEVE $\leq 35\%$ e níveis de BNP $\geq 150\text{pg/ml}$ ou BNP $\geq 100\text{pg/ml}$, se hospitalizados por IC nos últimos 12 meses, para um tratamento com enalapril ou LCZ696.⁵⁰ Cerca de metade dos doentes apresentavam IC de origem não-isquémica. O estudo concluiu que o LCZ696 foi mais eficaz que enalapril em reduzir o risco de morte por causa cardiovascular ou hospitalização por IC ($p < 0.001$).⁵⁰ LCZ696 também se revelou superior ao enalapril na redução do risco de morte por todas as causas ($p < 0.001$) e ao reduzir os sintomas e limitações físicas causadas pela IC ($p = 0.001$).⁵⁰

A combinação hidralazina-nitrato melhora a sobrevivência em doentes com disfunção sistólica ventricular esquerda, quando comparada com placebo, apesar de a um menor grau do que os IECA ou ARA-II.¹² O estudo RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) demonstrou uma redução de 30% na mortalidade de doentes medicados com espironolactona, em comparação com placebo ($p = 0.001$).⁵¹ O papel dos ACC no contexto da MCNI é limitado ao controlo de outras condições, como a hipertensão não adequadamente controlada com outros agentes (com benefícios mais robustos na sobrevivência). A amlodipina é o único agente ACC estudado num grande estudo caso-controlo randomizado em doentes com IC, tendo demonstrado um efeito neutro (mas não negativo) na sobrevivência.⁵² O nesiritide apresenta propriedades venosas, arteriais e vasodilatadoras coronárias, sem efeitos inotrópicos diretos, demonstrando vários estudos de curto prazo um efeito hemodinâmico favorável do nesiritide.⁵³ Contudo, os seus efeitos a longo prazo na mortalidade e morbilidade não foram estabelecidos, sendo que análises recentes têm sugerido um aumento da mortalidade.⁵⁴ A ivabradina reduz a frequência cardíaca inibindo seletivamente a corrente I_f nas células *pacemaker* do nódulo sinusal, de uma forma dose-dependente.⁵⁴ Neste contexto, a inibição seletiva da corrente I_f com ivabradina tem surgido como uma abordagem terapêutica promissora nestes doentes. Um estudo de Abdel-Salam et al. (2015) sugere que a ivabradina pode ser considerada para melhorar a capacidade funcional e a função sistólica ventricular esquerda em doentes com MCNI.⁵⁵ De acordo com as *guidelines* da ESC, os doentes sintomáticos com ritmo sinusal e uma FC $\geq 70\text{bpm}$, mesmo sob terapia com doses máximas toleradas de beta-bloqueantes, devem ser medicados com ivabradina, a fim de reduzir o número de hospitalizações e morte por IC.⁵⁶

6. ALTERAÇÃO do ESTILO de VIDA

As formas hereditárias de MCNI não podem ser prevenidas, contudo podem ser tomadas medidas para reduzir o risco de ocorrência de doenças ou condições que possam vir a

originar ou agravar uma miocardiopatia. As recomendações de alteração do estilo de vida são, assim, comuns à prevenção de grande parte das doenças cardiovasculares.

Um estudo que avaliou o impacto de 4 fatores modificáveis do estilo de vida (evicção tabágica, atividade física, manutenção de um índice de massa corporal saudável e dieta Mediterrânica) na incidência de IC em adultos suecos, demonstrou que cada um destes fatores foi associado a um menor risco de incidência de IC, tanto em homens como em mulheres.⁵⁷ Os indivíduos que apresentavam os 4 fatores de estilo de vida desejáveis, quando comparados com indivíduos com nenhum deles, apresentaram um risco de 62% (homens) e de 72% (mulheres) menor em desenvolverem IC.⁵⁷

Existe considerável evidência que aponta para os benefícios profundos da atividade física e dos elevados níveis de *fitness* cardiorrespiratório na diminuição da morbilidade e mortalidade por doença cardíaca.⁵⁸ O exercício físico moderado regular foi demonstrado ser útil na prevenção primária e secundária da doença cardiovascular em homens e mulheres.⁵⁹ Contudo, com base em múltiplos estudos, parece aconselhável limitar o exercício físico vigoroso a 60 min/dia, sendo ainda provável que os benefícios máximos possam ocorrer em menores doses.⁵⁹ Apesar disso, nos doentes com miocardiopatia arritmogénica ventricular, é desaconselhada a prática de exercício físico vigoroso, dado que os eventos arrítmicos e a MSC ocorrem frequentemente durante os períodos de exercício.⁶⁰ Adicionalmente, nestes doentes, o exercício físico resulta num aumento do stress miocárdico, originando uma disrupção mecânica das junções intercelulares, acelerando assim a progressão da doença.⁶⁰

7. CONCLUSÃO

Os tratamentos iniciais para a prevenção da MSC na IC eram em grande parte dependentes da terapia antiarrítmica farmacológica, nomeadamente, com beta-bloqueantes, que demonstraram uma redução do risco de 35-40%.¹⁸ Contudo, o surgimento de dispositivos implantáveis para o tratamento das arritmias cardíacas revolucionou a abordagem destes doentes e provou dispor de uma elevada importância na prevenção de arritmias ventriculares malignas.⁶¹

De acordo com uma pesquisa da literatura, a sobrevivência de doentes com MCNI tem melhorado significativamente ao longo das últimas décadas e os doentes com CDI implantado, quando tratados de acordo com as *guidelines* atuais, usufruíram de um melhor *outcome* do que previamente relatado.⁶² Em doentes com MCNI, a melhoria da FEVE foi associada a uma melhor sobrevivência com um menor efeito nos *endpoints* arrítmicos.⁶³ Nestes doentes, uma

melhor FEVE pode indicar menor suscetibilidade a morte por causas não-arrítmicas, mas estes dados salientam a necessidade de uma cautela apropriada em não extrapolar os efeitos positivos da melhoria da FEVE para a eliminação do risco de eventos arrítmicos.⁶³

O estudo DEFINITE demonstrou que os doentes do sexo masculino e os doentes com FEVE entre 20 e 35% apresentavam uma melhor resposta a terapia com CDI.¹⁵ Por outro lado, o SCD-HeFT falhou em apresentar um benefício da implantação de CDI nos doentes com classe III da NYHA, concluindo que o efeito positivo do tratamento com CDI ficou confinado a doentes com classe II da NYHA, verificando-se neste subgrupo de doentes uma redução do risco relativo de morte de 46%.¹⁷ No estudo DANISH, o único *outcome* que atingiu significância estatística foi relativo à MSC, que ocorreu em 4,3% dos doentes no grupo CDI ($p=0.05$), falhando em demonstrar uma melhoria na mortalidade total.²²

As *guidelines* atuais recomendam a implantação de um CDI como prevenção primária da MSC em doentes com IC sintomática (classe II/III da NYHA) e FEVE $\leq 35\%$ após, pelo menos, 3 meses de terapia farmacológica otimizada e que tenham uma expectativa de sobrevivência de, pelo menos, um ano em bom estado funcional.⁹ Os resultados do estudo DANISH salientam a necessidade de implantação de CDI em doentes que possam retirar um maior benefício dos mesmos, como aqueles que ficam sujeitos a um risco absoluto muito elevado de MSC apesar da instituição da melhor terapia farmacológica e intervencional disponível.

Atrasar a progressão da disfunção cardíaca para prevenir a ocorrência de arritmias malignas poderá ser uma melhor estratégia do que tratar as arritmias malignas quando estas ocorrem, porque a desfibrilhação é deletéria do ponto de vista psicológico para os doentes e está associada com um pior prognóstico, seja devido à causa da arritmia ou aos efeitos do choque.⁶⁴ O estudo CARE-HF demonstrou que a TRC melhora a função cardíaca, os sintomas e a longevidade de doentes com IC e disfunção sistólica ventricular esquerda que se apresentem em ritmo sinusal e que tenham marcadores de assincronia cardíaca.²⁷ Em doentes específicos, a TRC-*pacemaker* ou a TRC-desfibrilhador podem melhorar a progressão clínica da IC crónica devido a miocardiopatia dilatada.¹⁶ Adicionalmente, os resultados combinados do CARE-HF e COMPANION confirmaram a importância da terapia conjunta com desfibriladores e TRC afim de reduzir a mortalidade e a incidência de MSC.^{16,27} Para além disso, a presença de BRE foi identificada como um fator preditor de uma resposta favorável a TRC.²⁶

A amiodarona é um agente antiarrítmico que, ao contrário dos restantes antiarrítmicos, não aumenta a mortalidade em doentes com disfunção ventricular esquerda.¹² A amiodarona não é indicada para a prevenção primária da MSC ou para a redução da mortalidade em doentes

com disfunção ventricular esquerda; contudo, é o tratamento de eleição em doentes não candidatos à implantação de CDI. Para além disso, a amiodarona poderá ser benéfica como terapia adjuvante na redução da frequência de choques derivados dos CDI em doentes com TV recorrentes.¹²

Conseguiu-se identificar uma clara vantagem da utilização de beta-bloqueantes na prevenção da MSC, sendo contudo difícil estabelecer uma correlação directa, considerando a sua vasta utilização no tratamento da IC.⁴⁶ A adição de carvedilol à terapia de base da IC apresentou marcados efeitos eletrofisiológicos em doentes com MCNI, que se concluíram benéficos no tratamento de doentes com IC congestiva e arritmias auriculares e ventriculares.⁴⁶ Patrianakos et al. (2005) demonstrou uma melhoria significativa na FEVE ($p=0.01$) com uma consequente melhoria da classe funcional de IC da NYHA ($p=0.001$) e melhoria da função ventricular esquerda sistólica e diastólica, após 3 meses de tratamento com nebivolol, quando comparado com placebo.⁴⁷ Os restantes fármacos utilizados na terapia de base da IC melhoram a mortalidade geral, mas não afectam directamente a incidência de MSC.

Uma conclusão importante a retirar deste trabalho consiste na importância da terapia individualizada. Com base nos resultados do estudo DANISH e tendo em conta os estudos mais antigos, conclui-se que é difícil estabelecer uma *guideline* que satisfaça todos os doentes com MCNI. A quantidade de factores confundidores em quase todos os estudos realizados aponta para a necessidade de moldar as terapias consoante as necessidades individuais dos doentes. Verifica-se contudo que, de forma geral, a mortalidade é maior nos doentes com classe funcional da NYHA mais elevada, tendendo estes doentes a apresentar uma menor taxa de ocorrência de MSC, considerando que a maioria das mortes ocorrem por disfunção ventricular esquerda. Por outro lado, os doentes com uma classe funcional mais baixa e uma função ventricular esquerda mais preservada apresentam uma menor mortalidade e uma ocorrência de MSC percentualmente mais importante, sendo estes os doentes que poderão vir a usufruir de um maior benefício da instituição de medidas preventivas da MSC. Tal facto foi demonstrado, por exemplo, no estudo MADIT-CRT, no qual os doentes com classe I/II da NYHA foram os que beneficiaram mais de uma terapia com TRC, e no SCD-HeFT, no qual o efeito positivo do tratamento com CDI ficou confinado a doentes com classe II da NYHA.

Estudos continuados de mecanismos específicos subjacentes à MCNI e à estratificação do risco da mesma poderão fornecer uma fundação para terapias mais direccionadas à doença e ao doente em questão.

AGRADECIMENTOS

Ao Doutor João de Sousa, meu orientador, o meu sincero agradecimento pela forma como me orientou neste trabalho, pelo seu apoio e disponibilidade, pelo saber que me transmitiu e pelas suas opiniões e críticas construtivas.

Ao meu amigo e colega André Carrão, pelo esforço e paciência que dedicou à revisão deste texto. Assim como a outros amigos, que não menciono o nome, mas que sabem quem são, que estiveram ao meu lado durante esta fase, pelo seu companheirismo, força e apoio nos bons e maus momentos.

E sobretudo à minha família pelo apoio incondicional, que acreditou sempre no meu esforço e empenho, especialmente aos meus pais pela paciência, dedicação, motivação e principalmente pelo exemplo de vida que sempre me inculcaram.

BIBLIOGRAFIA

1. Kuriachan V.P. Sudden Cardiac Death. *Curr Probl Cardiol* 2015; 40:133–200.
2. Mosterd A. et al. The prognosis of heart failure in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001; 22(15):1318–1327.
3. Betensky B.P., Dixit S. Sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Indian heart journal* 66 2014; S35-S45.
4. Salehi N. et al. The Wearable Cardioverter Defibrillator in Nonischemic Cardiomyopathy: A US National Database Analysis. *Canadian Journal of Cardiology* 2016; 32:1247.e1-1247.e6.
5. Pimentel M. et al. Sudden cardiac death markers in non-ischemic cardiomyopathy. *Journal of Electrocardiology* 2016; 49:446 – 451.
6. Goldberger J.J. et al. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1879-89.
7. Cappato R. et al. Role of implantable cardioverter defibrillators in dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:S106–S109.
8. Cice G. et al. Efficacy of carvedilol on complex ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy: double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2000; 21:1259–1264.
9. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal* 2015; 36(41):2793-2867.
10. Barra S. et al. Importance of Implantable Cardioverter-Defibrillator Back-Up in Cardiac Resynchronization Therapy Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4:e002539.
11. Middlekauff H.R. et al. Anti-arrhythmic drug therapy in 367 heart failure patients: class I drugs but not amiodarone are associated with increased sudden death risk. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:92A.
12. Wu, A.H. Management of patients with non-ischaemic cardiomyopathy. *Heart* 2007; 93(3):403–408.
13. Proclemer A. et al. Screening and risk evaluation for sudden cardiac death in ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2013; 15:1059–1062.
14. State-specific mortality from sudden cardiac death—United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002; 51:123 – 126.
15. Kadish A. et al., for the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350:2151–2158.
16. Bristow M.R. et al., for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350:2140–2150.

17. Bardy G.H. et al., the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225–237.
18. Biton Y. et al. Roles and indications for use of implantable defibrillator and resynchronization therapy in the prevention of sudden cardiac death in heart failure. *Heart Fail Rev* 2016; 21:433–446.
19. Desai A.S. et al. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Med Assoc* 2004; 292:2874-9.
20. Grimm W., Christ M., Bach J. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003; 108:2883-2891.
21. Moss A.J. et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346:877-883.
22. Køber L. et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016; 375:1221-30.
23. Sharma P.S. et al. Indications and use of the wearable cardiac defibrillator. *European Heart Journal* 2016; 0:1–10.
24. Shamim W. et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999; 70:171-8.
25. Kawaguchi M. et al. Quantitation of basal dyssynchrony and acute resynchronization from left or biventricular pacing by novel echocontrast variability imaging. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:2052-8.
26. Biton Y. et al. Long-term outcome with cardiac resynchronization therapy in mild heart failure patients with left bundle branch block from US and Europe MADIT-CRT. *Heart Fail Rev* 2015; 20(5):535–543.
27. Cleland J.G.F. et al. for the Cardiac Resynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:1539–1549.
28. Moss A.J. et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361(14):1329–1338.
29. Wikstrom G. et al. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *Eur Heart J* 2009; 30(7):782–788.
30. Leyva F. et al. Left ventricular midwall fibrosis as a predictor of mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(17):1659–1667.
31. Brembilla-Perrot B., et al. Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: Results of Noninvasive and Invasive Evaluation in 310 Patients and Clinical Significance of Bundle Branch Block. *PACE* 2008; 31:1383–1390.
32. Kutyla V. et al. Use of the wearable cardioverter defibrillator in high-risk cardiac patients: data from the Prospective Registry of Patients Using the Wearable Cardioverter Defibrillator (WEARIT-II Registry). *Circulation* 2015; 132:1613–1619.
33. Wissner E. et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy: where are we today? A clinical review. *European Heart Journal* 2012; 33:1440–1450.
34. Deneke T. et al. Indications for catheter ablation of ventricular tachycardia. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138:01952–1956.
35. Aliot E.M. et al. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Europace* 2009; 11:771–817.
36. Frankel D.S. et al. Ventricular tachycardia ablation remains treatment of last resort in structural heart disease: argument for earlier intervention. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22:1123–1128.
37. Strickberger S.A. et al. Amiodarone Versus Implantable Cardioverter-Defibrillator: Randomized Trial in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy and Asymptomatic Nonsustained Ventricular Tachycardia - AMIOVIRT. *JACC* 2003; 41(10):1707–12.
38. Piccini J.P. et al. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2009; 30(10):1245-53.
39. Hilleman D.E. et al. Role of Antiarrhythmic Therapy in Patients at Risk for Sudden Cardiac Death: An Evidence-Based Review. *Pharmacotherapy* 2001; 21(5):556–575.
40. Satwani S. et al. Beta-adrenergic blockers in heart failure: Review of mechanisms of action and clinical outcomes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004; 9:243-255.
41. Al-Gobari et al. Beta-blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013; 13:13:52.

42. Fauchier L. et al. Comparison of the beneficial effect of beta-blockers on mortality in patients with ischaemic or non-ischaemic systolic heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:1136–1139.
43. Bonet S. et al. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a meta- analysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000; 160:621–627.
44. Poole-Wilson P.A. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:7–13.
45. Yildirim A. The effects of chronic carvedilol therapy on QT dispersion in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001; 3(6):717-21.
46. Kanoupakis E.M. et al. Electrophysiological effects of carvedilol administration in patients with dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2008; 22(3):169-76.
47. Patrianakos A.P. et al. Effects of Nebivolol on Left Ventricular Function and Exercise Capacity in Patients with Non-Ischaemic Dilated Cardiomyopathy. A Randomised Placebo-Controlled Study. *Hell J Cardiol* 2005; 46:199-207.
48. Naegele M. et al. Medical therapy of heart failure with reduced ejection fraction: current evidence and new developments. *Swiss Med Wkly* 2016; 146:w14295.
49. McMurray J.J. et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362:767–71.
50. McMurray J.J. et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993-1004.
51. Pitt B. et al., for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709–17.
52. Packer M. et al, for the Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335:1107–14.
53. Colucci W. et al, for the Nesiritide Study Group. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2000; 343:246–53.
54. Sackner-Bernstein J.D. et al. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293:1900–5.
55. Abdel-Salam Z. et al. I_f current inhibitor ivabradine in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: Impact on the exercise tolerance and quality of life. *Cardiol J* 2015; 22(2):227–232.
56. Swedberg K. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010; 376(9744):875–85.
57. Larsson C.S. et al. Healthy Lifestyle and Risk of Heart Failure Results From 2 Prospective Cohort Studies. *Circ Heart Fail.* 2016; 9:e002855.
58. Franklin B.A. et al. Exercise-based cardiac rehabilitation and improvements in cardiorespiratory fitness: implications regarding patient benefit. *Mayo Clin Proc* 2013; 88:431Y7.
59. Lee D.C. et al. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:472Y81.
60. Ermakov S. et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy – Antiarrhythmic Therapy. *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2015; 4(2):86–9.
61. Brignole M. et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013; 34(29):2281–2329.
62. Broch K. et al. Contemporary Outcome in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2015; 116:952e959.
63. Schliamser J.E. et al. Significance of follow-up left ventricular ejection fraction measurements in the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation trial (DEFINITE). *Heart Rhythm* 2013; 10:838–846.
64. Moss A.J. et al. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. *Circulation* 2004; 110:3760-5.